

류마티스관절염의 치료에서 레플루노마이드의 유효성과 안정성

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

최 정 윤

The Efficacy and Safety of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Jung-Yoon Choe

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu, School of Medicine, Daegu, Korea

류마티스관절염은 인구의 약 1%에서 이환되어 있는 만성 염증성 질환으로 대부분의 환자에서 만성적인 경과를 취하여 관절의 파괴 및 변형, 기능적인 장애, 수명 감소 등을 초래한다. 2002년 개정된 미국 류마티스학회의 류마티스관절염 치료 지침에는 항류마티스 약물을 질환의 초기부터 사용할 것을 권장하고 있다 (1).

레플루노마이드는 isoxazol 유도체로 기존에 사용하던 항류마티스 약물들과는 다른 구조로 되어 있고, 생체 내에서 A77-1726으로 전환되어 pyrimidine ribonucleotide인 uridine monophosphate의 생합성에 필요한 dihydroorotate dehydrogenase를 억제한다 (2). 최근 미국류마티스학회의 치료 지침에 의하면 레플루노마이드는 메토트렉세이트(MTX)와 함께 류마티스관절염에서 유병기간이나 질병의 활성도에 관계없이 1차 치료 약제로 추천되고 있으며, 활동성 감염질환, 간기능 수치가 2배 이상일 때, 그리고 급성 및 만성 B형과 C형 간염이 있을 때는 금기할 것을 권하고

있다 (3). 또한 생물학적 제제와의 조합을 레플루노마이드 단독요법에서 효과가 충분하지 않으면 추천하기도 한다.

지난 3월호에 장 등은 류마티스관절염 환자에서 레플루노마이드와 MTX의 병합요법을 간독성을 중심으로 보고하였다 (4). 이 전까지 한국인 류마티스관절염 환자에서 레플루노마이드와 관련된 임상연구는 모두 세 편이 보고되어 있다. 2005년 정 등은 류마티스관절염 환자에서 MTX와 병합의 유효성, 안정성, 그리고 치료에 대한 예측인자에 대한 연구를 보고하였다 (5). 2007년에는 7개 대학병원의 1,010명의 환자를 대상으로 한 연구에서 10명의 간질성 폐렴 환자가 발생하였음을 보고하면서 그 위험인자로 기존의 폐질환이나 이 전의 MTX의 사용이 관련이 있음을 언급하였으며 (6), 이 후에도 레플루노마이드로 인한 간질성 폐렴을 증례로 보고한 예들이 있다. 최근 이 등은 5개 대학병원의 74명의 환자를 대상으로 전향적인 연구를 발표하였다 (7).

<접수일 : 2009년 6월 1일, 수정일 : 2009년 6월 5일, 심사통과일 : 2009년 6월 5일>

※통신저자 : 최 정 윤

대구시 남구 대명4동 3056-6

대구가톨릭대학교 의과대학 류마티스내과

Tel : (053) 650-4037, Fax : (053) 629-8248, E-mail : jychoe@cu.ac.kr

저자들은 203명의 환자들을 대상으로 한 연구에서 38.9%인 79명에서 간독성이 나타났으며, 부작용으로 인하여 중단한 경우는 19.2%인 39명이었으며 이 중 12명이 간독성으로 투약을 중지하였다고 보고하였다. 투약 후 간독성의 발생까지는 약 6개월로 이 전 후까지 정기적으로 간기능 검사를 하는 것을 권장하였다. 연구의 제한점으로 후향적 연구라는 점, 대상군이 일부지역에 국한된 점, 그리고 질병활성도에 대한 평가가 잘 이루어지지 않은 점 등을 들었으며 레플루노마이드의 사용량이나 그 전의 MTX 사용 유무나 사용량은 관계가 없다고 보고하였다.

이 연구는 저자들이 논문에서 언급한 제한점들 이외에도 몇 가지 미흡한 점이 있어 지적하고자 한다. 저자들의 연구는 제목에서도 나타나 있듯이 레플루노마이드와 MTX를 병합해서 사용하였을 때의 안정성 특히 간독성을 중심으로 보고하였다. 저자들은 간독성의 기준을 NCI/NIH (national cancer institute/national institutes of health)의 독성 기준을 이용하여 간기능 검사 수치가 정상의 2.5배 이상인 1도 이상의 간독성이 있는 환자가 38.9%였으며 이 중 간기능 검사 수치가 정상의 5배 이상으로 약물을 중단한 경우가 6.9%로 보고하였다. 이는 레플루노마이드를 사용한 환자에서 간기능 검사에서 이상소견을 보인 보고 중에서 가장 부작용이 많은 것으로 저자들은 고찰에서 이 전의 여러 연구들에서 간기능 검사의 이상 소견에 대한 자료만 나열하고 저자들의 연구와 차이점에 대한 보다 심도있는 토의는 미흡한 것으로 생각된다. 유사한 연구로 언급한 Strand 등은 간기능 검사에서 정상치의 2배 이상인 이상 소견을 보인 환자는 11%이며 그 중에서 50%는 약물을 중단한 후에 50%는 약물의 중단 없이도 2배 이하로 회복하였다고 보고하였다 (8). 그 외의 저자들이 비교한 연구들은 간기능 검사에서 이상 소견을 정상보다 1.2배 이상으로 분류하여 저자들의 연구와 수치만으로 비교하는 데는 무리가 있는 것으로 생각된다.

류마티스 관절염 환자에서 레플루노마이드와 MTX의 병합요법에 대한 연구들을 비교해 보면 앞에서 언급한 한국인을 대상으로 한 정 등의 연구 (5), 이 등의 연구 (7)와 Kremer 등의 연구 (9)가 모두 전향적인 연구로 20~24주간 유효성과 안정성을 평가하였다. 이 연구들은 매우 유사한 결과를 보이는 데

정 등은 레플루노마이드를 부하용량을 주거나 초기 용량을 20 mg으로 유지한 대상군에서 정상치의 1.2배 이상의 간기능 이상을 보인 환자는 28.2%이며 이 중 약물을 중단한 경우는 2.9%였으며, 간기능 검사에서 이상은 관찰기간 중 약 반 수에서 정상으로 회복하였다고 하였다 (5). 이 등도 간기능 검사에서 정상치보다 1.2배 이상의 이상이 있는 환자가 21.6%인 16명에서 발생하였으며 이 중 약물 중단은 2명으로 보고하고 있으며 (7), Kremer 등도 31.5%에서 정상치의 1.2배 이상의 간기능 검사의 이상이 있었으나 약 60%에서 관찰기간 중 정상으로 회복하였다고 하였다 (9).

유효성에 대한 보고 또한 정 등은 ACR20, 50, 70을 각각 68.9%, 44.7%, 13.6%로 보고하였고, 이 등 (7)은 71.6%, 50%, 32.4%로 보고하여, 이는 Kremer 등 (9)이 보고한 46.2%, 26.2%, 10.0% 보다는 약간 더 높은 유효성이 있는 것으로 보고하였다 (5).

부작용 면에서도 Kremer 등은 설사(25.4%), 오심(16.2%) 등이 많은 것으로 보고하였으나 (9), 정 등의 연구에서는 9.7%, 6.8%로 상대적으로 낮은 반면 탈모가 11.7%로 Kremer 등의 연구(6.2%)보다 높으며 저자들의 보고에서도 투약을 중단한 이유 중 탈모가 2.5%에 이르는 점을 보아 (5) 인종적인 차이 등에 대한 연구가 앞으로 더 이루어져야 할 것으로 생각된다.

이 외에도 저자들의 연구는 기존의 연구들에서 대상으로 한 류마티스 환자들에 비하여 류마티스인자나 항 CCP 항체 양성율이 50% 미만이며 류마티스인자나 항 CCP 항체와 같은 기본적인 검사를 모든 대상 환자에서 시행하지 않은 점, 투약 중단의 이유로 19.2%가 부작용으로 인한 예들을 언급하면서 반응이 없는 경우나 임신 준비는 부작용으로 분류하지 않아야 하는 데도 부작용에 포함시킨 점, Chang 등에서 독성이 있는 군과 없는 군이 바뀌어 있음에도 불구하고 추적기간의 차이를 간독성으로 인하여 추적기간이 짧아졌다고 언급한 점 (4) 등은 논문을 쓸 때 좀 더 세심하게 준비해야 할 점으로 생각된다.

최근 1,953명의 류마티스관절염 환자를 대상으로 한 연구에서 MTX 단독(22%)이나 레플루노마이드 단독(17%)을 쓰는 데 비하여 복합요법에서 간기능 검사의 이상이 31%로 높았지만 정상 간기능 수치의

2배 이상은 5%에 불과하였으며, 위험 인자로 MTX 용량, 간질환의 과거력, 알코올 소비량이 관련이 있으며, 엽산 보충은 예방적인 효과가 없는 것으로 보고하였다 (10).

이상을 종합해 보면 레플루노마이드는 류마티스 관절염의 치료에 있어서 MTX와 함께 1차 약제로서 단독으로 혹은 MTX와 병합하여 안전하게 쓸 수 있는 유용한 약제이다. 투약 초기에는 폐렴이나 간질성 폐질환과 같은 질환에 대한 주의가 필요하며, 급성 감염 질환에 대해서도 항상 유념하고 있어야 하며, 정기적인 간기능 검사를 반드시 해야 한다. 간기능 검사에서 이상이 있을 때 간기능 수치가 정상치의 2배 이하이면 정기적인 추적검사를 하면서 관찰을 필요로 하고, 2배 이상이면 약물을 중단하는 것을 고려해야 할 것으로 생각한다.

참고문헌

- 1) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-46.
- 2) Park YB, Lee SK. Leflunomide; a new disease modifying anti-rheumatic drug. *J Korean Rheum Assoc* 2000;7:323-32.
- 3) Saag KG, Teng GG, Patkar NM, anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:762-84.
- 4) Chang JH, Jung ES, Lee JH, Yoon BY, Lee CH, Lee YW. Hepatotoxicity of combination treatment with leflunomide and methotrexate in RA patients. *J Korean Rheum Assoc* 2009;16:16-22.
- 5) Chung SH, Kim HJ, Kim SH, Kim CG, Hwang IS, Choe JY. Combination treatment with leflunomide and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: the efficacy, safety, and predisposing factors for treatment response. *Korean J Med* 2005;69:10-20.
- 6) Ju JH, Kim SI, Lee JH, Lee SI, Yoo WH, Choe JY, et al. Risk of interstitial lung disease associated with leflunomide treatment in Korean patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2094-6.
- 7) Lee SS, Park YW, Park JJ, Kang YM, Nam EJ, Kim SI, et al. Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009;38:11-4.
- 8) Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999;159:2542-50.
- 9) Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. *Ann Intern Med* 2002;137:726-33.
- 10) Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, Cassell S, Greenberg JD, Kavanaugh A, et al. Elevated liver enzyme tests among rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2009 Jan 15[Epub ahead of print].